

動脈硬化病変の光力学的治療に関する基礎研究

著者	藤森 清
号	2523
発行年	1993
URL	http://hdl.handle.net/10097/20865

氏 名（本籍） ふじ もり きよし
藤 森 清

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 5 2 3 号

学位授与年月日 平 成 5 年 2 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 動脈硬化病変の光力学的治療に関する基礎研究

（主 査）

論文審査委員 教授 吉 本 高 志 教授 森 昌 造

教授 高 橋 徹

論 文 内 容 要 旨

動脈硬化病変に起因する閉塞性脳血管障害に対する新しい経皮経管的治療法として光力学的治療の選択性・非侵襲性に注目し、その臨床応用の可能性を検討することを目的とした。本研究では、既に臨床使用されるテトラサイクリン系薬剤の1つであるドキシサイクリン Doxycycline (Dc) を使用し、動脈硬化巣に対する光力学的治療を以下の3つの実験系について検討した。1. Dc を中心とする光増感剤の動脈硬化巣への選択的集積性および集積部位についての検討、2. 励起蛍光スペクトルと動脈硬化組織の相関性に基づく動脈硬化病変の蛍光診断の可能性についての検討、および、3. 動脈硬化病変に対する光力学的治療の効果を評価するための治療病変の経時的な組織学的検討である。実験動物としては、バルーンカテーテルで腹部大動脈を損傷後1% コレステロール食を8週間負荷して作製した家兎動脈硬化モデルを使用した。

1. Dc を中心とする光増感剤の動脈硬化巣への選択的集積性および集積部位：光増感剤としてテトラサイクリン遊離基 tetracycline free base (Tc) と Dc について検討した。まず、*in vitro* 投与の系として、摘出モデル腹部大動脈を1 mM/L の Tc および Dc 溶液に37℃で2時間静置し、その後PBS溶液に静置しつつ光増感剤の投与開始前および開始3・5・7時間後にレーザー励起蛍光を測定した。励起光源はNd:YAGレーザーの第3高調波である355nmのパルス波(10nsec/pulse)で、出力10 μ W (照射径100 μ m) の微弱な設定とした。測定結果は蛍光スペクトルとして得られ、これより、テトラサイクリン固有蛍光波長(513nm)のphoton count および血管自動蛍光(455nm)のphoton countを読み出し、前者を後者で除して得られる蛍光強度比(Svanbergの方法)を算出し比較検討した。この結果、3時間後にはTcとDcは共に動脈硬化巣への高い選択的集積性が見られるものの、その後の経過で動脈硬化巣への残留性がDcで優位であることが示された。さらに、Dcについては*in vivo* 投与した系として、その60mg/kgをモデルに静注し、静注3・6・12・18・24時間後にモデル腹部大動脈の摘出を行い同様に検討した結果、Dcは*in vivo* 投与においても*in vitro* 投与と同様の高い動脈硬化巣への選択的集積性を示し、投与6～12時間後に最も高い選択的集積性が得られた。一方、Dcの動脈硬化巣への集積部位の検討を、動脈硬化病変の凍結切片を用いてレーザー励起蛍光顕微鏡所見と同一部位の病理所見を比較することにより行ったところ、Dcは硬化内膜の泡沫細胞を中心に集積することが推察された。

2. 励起蛍光スペクトルと動脈硬化組織の相関性に基づく動脈硬化病変の蛍光診断の可能性：60mg/kgのDcの投与12時間後の摘出動脈硬化病変よりのレーザー励起蛍光測定とその組織学的所見を動脈硬化病変のgrade分類に基づき比較検討した。その結果、Dc投与後の励起蛍光スペ

クトルより算出した蛍光強度比は、少なくとも動脈硬化病変初期にはその程度と相関し、特に硬化内膜に表在性に見られる泡沫細胞の集積や線維化などの組織所見を良く反映することが明らかとなった。また、高度の動脈硬化巣では蛍光強度比の減衰が少ないものほど壊死や泡沫細胞を多く含むと推察され、その質的診断への可能性が示された。

3. 動脈硬化病変に対する光力学的治療の効果を評価するための治療病変の経時的な組織学的検討：まず、光力学的治療を行うにあたり、レーザー照射条件の設定を行った。レーザー照射による急性の照射効果を、照射部位に一定量の気泡が照射部位に生じる時間を測定することにより評価した。この結果、Dcの投与の有無、動脈硬化性変化の有無にかかわらず出力0.6W/cm²以下では10分間の照射においても急性期組織変化はなく、光力学的治療の治療にはその安全性を考え、出力0.3W/cm²を採用し、さらに、照射時の血流遮断時間を考慮し、レーザー照射量としては0.3W/cm²で3分間、つまり54J/cm²を照射することとした。照射実験では60mg/kgのDcを投与12時間後に家兎動脈硬化モデルを開腹し、腹部大動脈を切開して動脈硬化巣に355nmの励起レーザーを直接照射することにより実験的光力学的治療を行った。治療後は直後・1週間後および2ヶ月後に治療した動脈硬化巣の摘出を行い、組織学的にその治療効果を検討した。対照として同数のDc未投与群についても検討した。その結果、全例において光力学的治療2ヶ月後には治療部の動脈硬化巣は縮退・消失しており変化のないDc未投与群と比較して明かな治療効果を示した。

以上、その臨床応用においては今後さらに検討が必要であるが、ドキシサイクリンを始めとするテトラサイクリン系薬剤は光増感剤として良好な動脈硬化巣に対する選択的集積性、および、十分な光力学的効果を持つことが示され、本研究は動脈硬化病変に起因する閉塞性脳血管障害の診断・治療に新たな可能性をもたらすものと考えている。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、近年の高齢化社会においてその対策が急務となっている動脈硬化症に起因する閉塞性脳血管障害の治療法として、従来固形腫瘍を中心に検討されてきた光力学的治療の応用を試みたものである。

光力学的治療の動脈硬化巣のみを治療するという選択性や、光ファイバーなどの先端技術を導入して経皮血管的に治療を行おうとする低侵襲性などに着眼するなど、本研究は先駆的で将来性のあるものと言えよう。

現在まで、著者らの目指す動脈硬化症に対する光力学的治療の基礎実験はごく一部で試みられているものの、本研究の如くその効果を経時的に比較的長期間に渡り検討した報告はない。従って、本研究は動物モデルを使用した実験的段階ではあるものの、動脈硬化巣のみを選択的に治療し得るという光力学的治療の優位性を証明し得た重要な報告と思われる。

さらに、本研究は、光増感剤の選定および動脈硬化巣の蛍光診断の試みに関しても評価し得る内容となっている。すなわち、本研究では動脈硬化巣に選択的集積性を示す光増感剤として臨床的に抗生物質として使用されているテトラサイクリン系薬剤の一つであるドキシサイクリンを使用しているが、本剤は従来、光力学的治療に多く使用されてきたヘマトポルフィリンに対して、臨床使用上問題となる光線過敏症などの副作用が少なく臨床応用に有利であるものと考えられる。光増感剤よりのレーザー励起蛍光および血管壁よりの自動蛍光を、その部位の組織学的所見と比較検討した動脈硬化病変の蛍光診断の試みは、大変ユニークなものであり、動脈硬化病変の質的診断を可能とし、その組織学的特徴に即した治療法を決定できるのみならず、近年、発展しつつある閉塞性脳血管障害に対する経皮経管的な血管内手術において、術中における動脈硬化病変の変化のモニタリングとしても有用と思われる。

以上、本研究は独創的かつ今後の臨床応用を期待させるものであり、動脈硬化症に起因する閉塞性脳血管障害の治療に新しい道を開くものであり、学位授与に値するものと思われる。